



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Schlaganfall aus der Perspektive des Neurologen (Teil 3): Neues in der Sekundärprävention

Schur, P ; Luft, A

Abstract: In dieser dritten Ausgabe über den Schlaganfall wird die Sekundärprävention besprochen. Nach der Akutphase mit ihren Massnahmen zur Wiedereröffnung eines verschlossenen Hirngefässes schenkt man der Prävention eines erneuten Schlaganfalls und wenn möglich der Frührehabilitation die volle Aufmerksamkeit. Aus der Perspektive des Neurologen ist eine systematische Diagnostik, eine erweiterte Abklärung der (nicht-)modifizierbaren Risikofaktoren und eine mit der Klinik und Bildgebung integrierte präventive Therapie dringend erforderlich. Neben der optimalen Einstellung der wichtigen therapierbaren Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Dyslipidämie sind auch die Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms und komplexer Atheromatosen (komplexe Plaque der Aorta >4 mm [1]) als eigenständige Risikofaktoren erwiesen. Die Suche nach der Ätiologie geht meist nach der Definition der Wahrscheinlichkeit verschiedener Ursachen. Die wahrscheinlichste wird dann als Ursache angenommen. Nur in seltenen Fällen findet sich keine Ursache. Dann kann das Läsionsmuster helfen, zumindest zwischen embolischem und thrombotischem Ereignis zu unterscheiden. In this third edition the secondary prevention of stroke will be discussed. After the acute phase in which recanalization of an occluded brain artery is in the focus, the risks for a recurrent stroke have to be minimized and rehabilitation should be started. A systematic workup, an extended evaluation of (non-) modifiable risk factors and the clinical-radiological findings are the source of an effective preventive therapy. Risk assessment of the major risk factors such as arterial hypertension, atrial fibrillation, diabetes and dyslipidemia is established. The obstructive sleep apnea syndrome and the complex atheromatosis with a complex structure are independent risk factors for stroke. The search for an etiology is usually a definition of probabilities. The most probable cause of stroke is assumed.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002365>

Other titles: Stroke from the Perspective of Neurologists (Part 3): Update in the Secondary Prevention

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-127654>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Schur, P; Luft, A (2016). Schlaganfall aus der Perspektive des Neurologen (Teil 3): Neues in der Sekundärprävention. *Praxis*, 105(11):649-655.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002365>

1. Titel: „Schlaganfall aus der Perspektive des Neurologen“

Untertitel: Neues in der Sekundärprävention

2. Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure
BNP	Brain Natriuretic Peptid
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
HDL/LDL	High Density Lipids/Low Density Lipids
HWS	Halswirbelsäule
ASS	Acetylsalicylsäure
BMT	„Best Medical Treatment“
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
INR	International Normalized Ratio
GCS	Glasgow Coma Scale
KG	Körpergewicht
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NNT	Number Needed to Treat
MRI	Magnetresonanz Imaging
mRS	modified Rankin Scale
PFO	Patent Foramen Ovale (offenes Foramen ovale)
PPSB	Prothrombin- /Prokonvertin- /Stuart-Power- /antihämophiler Faktor B-Komplex
TTE	Transthorakales Echo
TEE	Transösophageales Echo
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
TVT	Tiefe Venenthrombose
NOAK	Neues orales Antikoagulantium

3. Zusammenfassung

In dieser dritten Ausgabe über den Schlaganfall wird die Sekundärprävention besprochen.

Nach der Akutphase mit ihren Maßnahmen zur Wiedereröffnung eines verschlossenen Hirngefäßes schenkt man der Prävention eines erneuten Schlaganfalls und wenn möglich der

Frührehabilitation die volle Aufmerksamkeit. Aus der Perspektive des Neurologen ist eine systematische Diagnostik, eine erweiterte Abklärung der (nicht-)modifizierbaren Risikofaktoren und eine mit der Klinik und Bildgebung integrierte präventive Therapie dringend erforderlich. Neben der optimalen Einstellung der wichtigen therapierbaren Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Dyslipidämie sind gemäß auch die Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe Syndroms und komplexer Atheromatosen (Plaque der Aorta > 4mm^[1]) als eigenständige Risikofaktoren erwiesen. Die Suche nach der Aetiologie geht meist nach der Definition der Wahrscheinlichkeit verschiedener Ursachen. Die wahrscheinlichste wird dann als Ursache angenommen. Ohne erklärbare Ursache für den akuten Schlaganfall bleibt die Frage offen, ob dies durch ein negatives Sampling oder einen schlechten Workup bedingt ist. Nur in seltenen Fällen findet sich keine Ursache. Dann kann das Läsionsmuster helfen, zumindest zwischen embolischem und thrombotischen Ereignis zu unterscheiden.

Kommentiert [andreas.II]: Was meinst Du hiermit?

Kommentiert [PS2]: Warum hast Du den darunterstehenden Satz gelöscht? Klar sucht man nach den wahrscheinlichsten Ursachen und schliesst die zuerst aus .. aber was wenn nichts raus kommt?? Ich wollte damit den Link zum Stroke of unknown origin geben.

3. Executive Summary

In this third edition the secondary prevention of stroke will be discussed. After the acute phase ~~in which with measure to recanalization of~~ an occluded brain artery ~~is in the focus~~, the risks for a recurrent stroke ~~has have~~ to be minimized and the rehabilitation should be started. A systematic workup, an extended evaluation of (non-) modifiable risk factors and the clinical-radiological findings is the source of an effective preventive therapy. A risk assessment of the major risk factors such as arterial hypertension, atrial fibrillation, diabetes and dyslipidemia is established. The obstructive sleep apnea syndrome and the complex atheromatosis with a complex structure are independent risk factors for stroke. The search for an etiology is usually a definition of probabilities. The most probably cause of stroke is assumed.

Kommentiert [PS3]: Habe die Korrektur angenommen, stimmt es so ?

4. Schlüsselwörter

Akute und subakute zerebrale Ischämien, zielgerechte Reperfusion, medikamentöse und mechanische Thrombolyse, optimale funktionelle Erholung

5. Haupttext

Einführung

Nach einem akuten Schlaganfall ist eine systematische Diagnostik, eine erweiterte Abklärung der (nicht-)modifizierbaren Risikofaktoren und eine mit der Klinik und Bildgebung integrierte präventive Therapie dringend erforderlich. Dies ist unmittelbar umso manchmal schwieriger,

Kommentiert [PS4]: Warum löschst du den untenstehenden Satz. Die Klinik muss doch mit der Bildgebung und anderer Diagnostik in Einklang gebracht werden. Das ist schwierig, wenn die Klinik vielleicht gar niemand gesehen hat. War als Link zum Stroke of unknown origin gedacht .

~~da die wenn die~~ Schlaganfallsymptomatik transient war und sich bei der klinischen Vorstellung bereits komplett regredient zeigt und deren Ursache(n) teils oder komplett regredient sind.

Neben der optimalen Einstellung der wichtigen therapierbaren Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Dyslipidämie sind auch die Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe Syndroms und komplexer Atheromatosen (z.B. Plaques mit Ulzerationen) als eigenständige Risikofaktoren erwiesen.

Kommentiert [PS5]: siehe oben

Allgemein

Das Risiko erneuter Anfälle liegt nach einem akuten Schlaganfall, einer TIA, oder systemischer Embolie und bei assoziierten Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie, Alter, Diabetes, Gefäßerkrankungen und bei Frauen) zwischen 4 und 18% pro Jahr. Bemerkenswert ist, dass Patienten mit paroxysmalem VHF ein gleich hohes Risiko für einen Schlaganfall haben wie Patienten mit permanentem VHF. [2] [3][4] Neben der Kardioembolie, der Thromboembolie bei Atheromatose und der mikrovaskulären Enzephalopathie gibt es eine Reihe von selteneren Ursachen (Vaskulitiden, Dissektionen etc.), die eine spezialisierte Abklärung erfordern. Aus diesem Grund sollte die Abklärung in einer spezialisierten Struktur, einer ‚Stroke Unit‘ oder einem ‚Stroke Center‘ erfolgen. Eine Risikoeinschätzung und Voraussage eines Schlaganfalls nach einer TIA anhand des ABCD Scores (z.B. ABCD3-I Score) hat nur eine geringe Sensitivität und Spezifität.[5] [6] Dieser Scores ist daher nur bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit und im Rahmen eines Summationsscores < 5 in Kombination mit einem negativen MRI (das MRI erhöht den positiv prädiktiven Werte) verwertbar. In der zuletzt genannten Situation und unter der Voraussetzung, dass keine Karotisstenose > 70 %, keine intraarterielle Stenose, keine hochgradige Rhythmusstörung vorliegt und die kardiovaskulären Risikofaktoren optimal eingestellt sind, kann der Patient ambulant weiterbetreut und abgeklärt (z.B. mit TTE, Holter und r-Test) werden.

Erweiterte Abklärungen und Therapieindikationen

Bei fehlendem intrakraniell Thrombus ist die Diagnostik selektiv (*) entsprechend der klinischen Erfahrung weiter zu vertiefen. (Tabelle 1)

Tabelle 1: Ursachensuche

Spätestens auf der ‚Stroke Unit‘ oder im ‚Stroke Center‘, bei unklarer Ursache und bisher negativer CT Bildgebung sollte ein MRI des Neurokraniums mit Diffusion zum Nachweis bisher ‚stummer‘ Ischämien und des Ischämiemusters erfolgen. [7]

Aus dem Muster der zerebralen Ischämien und der Klinik lassen sich durch Erklärungsmodelle indirekte Rückschlüsse ziehen, die richtungsweisend für die weitere Diagnostik und die zugrundeliegenden Ursachen sein können. Multiple frische Läsionen (kortikal, große subkortikale, vorderer Kreislauf) in mehreren Gefäßterritorien oder die Kombination von frischen und alten Läsionen deuten eher auf eine kardiale Genese der Embolie z.B. bei VHF oder bei PFO[7] oder auf einen Tumor assoziierten Schlaganfall hin. Im letzteren Fall sollte bei Nachweis von D-Dimeren >2.15 mcg/ml ein Tumorscreening durchgeführt werden. Bei multiplen Läsionen in mehreren Gefäßterritorien, einem EKG im Sinusrhythmus und einem unauffälligen TEE könnte ein intermittierendes Vorhofflimmern vorliegen. Ein TTE (Ausschluss intrakardialer Vegetationen), ein 48h-EKG sind durchzuführen und sofern negativ mit einem R-test bzw. 7-Tage-Recorder zu ergänzen. Zerebrale Läsionen, die sich auf eine Hemisphäre oder ein Gefäßterritorium beschränken, **im hinteren Kreislauf bestehen**, [8] sind häufig arterio-arteriell bedingt z.B. bei Karotisstenose oder Atheromatose der Aorta.[9] Lakunäre Infarkte in der Bildgebung sind mikroangiopathisch bedingt.

In einem hochauflösenden Angio-MRI und extra-/intrakraniellen 3D Ultraschall (inkl. Vasoreaktivität [10]) sind dann auch spezielle Fragestellung nach einer Vaskulitis, Moya-Moya, Sinusthrombose, Dissektion (inkl. MRI der HWS), die Textur einer Karotisplaque oder Ulzeration, eine Plaqueruptur und Hämorrhagien innerhalb einer Plaque zur beantworten.[11]

Bei intrakraniell Thrombus ist die embolische (kardioembolisch oder arterio-arteriell) Genese erwiesen. Die Gefäßachsen sind dann durch bereits realisierte Bildgebungen wie Angio-CT, Angio-MRI, durch zerebrale Angiographien im Rahmen der endovaskulären Interventionen oder mit einem extrakraniellen und transkraniellen Farbduplex beurteilt. Unmittelbar oder 24h nach einer Thrombolyse ist ein Kontroll-CT mit der Frage nach einer intrakraniellen Hämorrhagie oder Mikroblutungen durchzuführen.

Neben dem Nachweis eines Thrombus und dem Ischämiemuster ist die Detektion von Mikroembolien eine weitere Möglichkeit die Ursache des akuten Schlaganfalls in embolisch oder nicht-embolisch einzuteilen. [12][10] Eine laufende Genfer Studie will die Ursache und Prognose anhand von seriell durchgeführten Mikroemboliedetektionen bei Patienten nach

Kommentiert [PS6]: warum weglöschen des hinteren Kreislaufs, dort sind 40% arterioarteriell embolisiert? (siehe neue Referenz)

Kommentiert [andreas.17R6]: ja, aber es gibt immer noch 40% embolische... das hilft dann im Einzelfall nicht und führt zu dem Reflex, bei Läsionen im hinteren Kreislauf nicht genau nachzuschauen.

Schlaganfall innerhalb der ersten 2 Tage und bei TIA in den ersten Woche analysieren.

Bei kardioembolischer Genese (VHF, Herzthrombus) ist die Indikation für eine Antikoagulation über den CHADS-vasc Score^[13] ^[14] mit einer individuellen vaskulären Risikoanalyse zu stellen. Die NOAK sind für diese Indikationen bereits zugelassen. Sofern eine kardioembolische Ursache wie ein VHF gefunden wird, sollte kein ASS zusätzlich verabreicht werden. Bei Embolie unter mechanischen Klappen muss die Antikoagulation optimiert werden (Ziel INR 2.5-3.5). (Tabelle 2)

Tabelle 2: Sekundärprävention nach Ursachen

Die Blutverdünnung mit NOAK nach akutem Schlaganfall bei biologischen Klappen, bei PFO mit „paradoxe Embolie“, bei dilatativer Kardiomyopathie (mit tiefer Auswurfraction), zervikaler Gefäßdissektion, Atherosklerose der Karotis/Aorta, bei Venenthrombose, lakunärem Infarkte oder Schlaganfall unklarer Ursache ist nicht evident. Für letzteres laufen aktuell groß angelegte Studien.

Die Prävalenz des PFO bei jungen Erwachsenen liegt bei 45%. Da in 3 randomisiert-kontrollierten Studien sich keine Verbesserung des Schlaganfallrisikos nach PFO Verschluss zeigte, wird der kausale Zusammenhang zum Schlaganfall angezweifelt. Die aktuellen amerikanischen Guidelines ^[15] empfehlen den Verschluss des PFO nur bei gleichzeitig vorhandener TVT.

Ein Risikoscore (ROPE Score 4), der im 2014 durch Kernan et al. ^[16] publiziert wurde, versucht junge Patienten mit PFO ‚at risk‘ zu identifizieren. In der Praxis sollte bei unklarer Ursache eines Schlaganfalls insbesondere bei Patienten < 60 Jahre ein PFO ausgeschlossen werden. Dies erfolgt mittels Nachweis von Aero-Mikrobläschen im Doppler oder durch ein TEE. Ein Patient, der ein Schlaganfallrezidiv erleidet unter einem PFO oder unter einem Aneurysma des Vorhofseptums muss antikoaguliert werden, bis der entsprechende Defekt behoben ist.

In der Aorta und an den extrakraniellen Karotiden bilden sich häufig atherosklerotische Plaques. Bei Patienten nach akutem Schlaganfall kann eine symptomatische Karotisstenose eine Ursache sein. In einer Studie von Prati et al. wurde ein sogenannter „Total Plaque Risk“ Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Karotisstenose entworfen. Die symptomatischen extrakraniellen Karotisstenosen mit einem Durchmesser von mehr als 70% sind durch eine elektiv durchgeführte Endarterektomie (nicht Stenting) zu operieren. ^[17]

[¹⁸] Das Karotisstenting birgt ein höheres Schlaganfallrisiko und eine höhere Mortalität insbesondere bei alten Menschen, kann aber in Einzelfällen sinnvoll sein (z.B. bei voroperierten oder bestrahlten Patienten).

Die symptomatische, intrakranielle Karotisstenose kann nur interventionell angegangen werden (Angioplastie oder Stenting). Die Sekundärprophylaxe bei symptomatischer intrakranieller Karotisstenose erfolgt mit TAH (keine NOAK), hochdosierten Statinen, optimaler Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren mit gleichzeitiger Lifestyle Anpassung. Bei hochgradigen intraarteriellen Stenosen und Verschlüssen wird auch eine Antikoagulation in der Literatur diskutiert[¹⁹] [²⁰]

Bei Atherosklerose der kleinen Gefäße e.g. bei lakunärem Schlaganfall ist die Gabe von TAH (keine NOAK) und hochdosierten Statinen indiziert mit optimaler Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren und gleichzeitiger Lifestyle Anpassung.

In den übrigen Fällen bei denen ein harter Verdacht besteht auf eine Embolie (nicht-lakunäre Läsionen) ohne dass eine Quelle der Embolie ausgemacht werden kann (ESUS, *embolic stroke of undetermined source*), besteht noch Unklarheit über die weiteren diagnostischen Prozedere und über die Indikation einer Antikoagulation. Empirisch wird aber ASS gegeben. Die praktische Erfahrung zeigt aber, dass man eher häufiger antikoagulieren müsste. In Zukunft könnte für die Langzeitbehandlung evtl. die Behandlung mit NOAK bei Embolien mit unklarer Quelle sich aufzeigen. Es laufen aktuell zwei randomisierte kontrollierte ESUS Studien, die RE-SPECT ESUS (mit Digabatin), NAVIGATE ESUS (mit Rivaroxaban und Acetylsalicylsäure) um die Blutverdünnung bei ESUS Patienten in der Sekundärprävention zu analysieren. [²¹]

Die Patienten mit Antiphospholipidsyndrom oder anderen Thrombophilien benötigen eine lebenslängliche Antikoagulation, diejenigen mit tiefer Venenthrombose benötigen dagegen nur eine vorübergehende Antikoagulation. Extrakraniellen Gefäßdissektionen werden in der Regel für einen individuell bestimmten Zeitraum (definiert durch das Vorliegen von Reststenosen oder Verschlüssen) mit Antikoagulation oder TAH behandelt. Welches von beiden überlegen ist, ist aber weiterhin unklar und gegenwärtig Ziel randomisierter Studien. Seltene Ursachen von Schlaganfällen sind unter anderem die grosse Gruppe der Vaskulitiden, z.B. Drogen assoziierte Vaskulitiden, der M. Fabry, CADASIL und die Amyloidangiopathie.

„Best Medical Treatment“

Nach einem akuten Schlaganfall erfolgt eine intensive multimodale Neurorehabilitation durch ein interdisziplinäres Team aus Pflege, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialarbeitern, Neurologen, Kardiologen, Radiologen und anderen medizinischen Fachdisziplinen.

Die Frühmobilisation kann bei Patienten mit leichten und mittelgradigen Ischämie sinnvoll sein. Zumindest bei schweren ischämischen Schlaganfällen oder Blutungen sollte man mit der Mobilisation warten, bis der Patient Kreislauf-stabil ist.^[22] Eine strikte Bettruhe wird jedoch nicht gefordert. Bei fehlender Indikation für eine Blutverdünnung ist mindestens eine Thromboseprophylaxe und eine tägliche ASS Gabe zu verordnen.

Neben der Frühmobilisation ist bei „Best Medical Treatment“ eine engmaschige Kontrolle und optimale Einstellung der Risikofaktoren (Bild 1) nötig.^[23] Die Therapie der Risikofaktoren sollte immer auch mit einer Beratung und Lifestyle Änderung einhergehen.

Bild 1: Risikofaktoren

Eine umfassende Abklärung der bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren drängt sich auf. Ein Labor mit Glucose, HbA1c, HDL/LDL Quotient, das Homocystein und die Abnahme einer Urinzytologie sollten erfolgen.

Die Empfehlungen der aktuellen europäischen Leitlinien^[13] empfehlen als Sekundärprävention zur optimalen Behandlung des Blutdrucks nach Schlaganfall einen Blutdruckzielkorridor zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg. Die PATS Studie^[24] und PROFESS Studie^[25] empfiehlt die Anwendung von Thiaziddiuretika, und die Kombination eines ACE Hemmers mit Indapamid.

Bei Gefäßstenosen (Tabelle 2) und Dyslipidämie sind die Statine mit initialer Kontrolle der CK indiziert.

Die Lifestyle Faktoren scheinen einen Einfluss auf das initiale Stadium nach akutem Ereignis zu haben.^[26] Die mediterrane Ernährung und physische Aktivität haben einen protektiven Effekt, eine okzidentale Ernährung einen negativen Effekt. Es wird auch empfohlen ausreichend Sport zu betreiben.

Das obstruktive Schlafapnoe Syndrom (OSAS) ist nun ein evidenter Risikofaktor für Schlaganfälle und verschlechtert die Erholung nach einem Insult. Die Metanalyse von Loke et

al. zeigt ein 2-fach erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall bei OSAS.^[27] Es sollte bei vorhandener Hypertonie und Diabetes in der Akutphase ^[28] ohne Zeitdruck auf OSAS gescreent ^[29] und behandelt werden.^{[30] [31]}

Eine weitere Neuerung in der Sekundärprävention ergab sich durch eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (FLAME 2011). Die Verabreichung von 20mg Fluoxetine (Selektiver Serotonin Re-uptake Hemmer) täglich in den ersten 3 bis 5 Tagen nach dem Ereignis für 3 Monate mit einer signifikanten Verbesserung der motorischen Funktion und Reduktion der abhängigen Patienten verbunden und wird daher empfohlen.^[32]

Einsatz der Blutverdünnung

Eine schwedische Studie^[33] beschreibt, dass der Beginn der Antikoagulation und die antithrombotische Prophylaxe mit niedrigmolekularem Heparin bei Patienten mit zerebraler Blutung 10 bis 30 Wochen nach dem akuten Ereignis durchgeführt werden kann.

Liegt ein grosses Infarktareal ohne Blutung vor und ist eine Antikoagulation indiziert, so besteht ein erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Transformation und Infarkteinblutung.

Es gibt in der Praxis unterschiedliche Verfahren eine indizierte Blutverdünnung in der Akuttherapie einzubringen. Einige führen die Heparinisierung stufenweise am Perfusor nach initialem Ziel Anti-Xa bei 0,2-0,3 und nach unauffälligem Kontroll-CT Schädel auf 0,3-0,4 ein. Andere setzen nach erfolgtem Kontroll-CT Schädel direkt mit der Vollheparinisierung und im Verlauf die orale Antikoagulation ein.

Bei einem GCS Abfall oder beim Auftreten oder Verschlechterung der neurologischen Defizite unter neu eingesetzter Antikoagulation soll unmittelbar ein CT Schädel durchgeführt werden. Im Falle einer hämorrhagischen Transformation oder einer Ausdehnung des Hämatoms ist die Antikoagulation gemäß Ziel Anti-Xa zu reduzieren oder sogar zu stoppen. Das Phenprocoumon (Marcoumar®) wird nur noch bei speziellen Indikationen verwendet. In allen anderen Fällen mit der Indikation für eine orale Antikoagulation werden die neuen oralen Antikoagulantia (Thrombinhemmer)verordnet. ^{[34] [35]} Die NOAK sind in der Behandlung des VHF bei Schlaganfallpatienten die Therapie der ersten Wahl geworden. Das Dabigatran (Pradaxa® 2 x 150 mg/Tag oder 2 x 110 mg/Tag), das Rivaroxaban (Xarelto® 1 x 20 mg/Tag) und das Apixaban (Eliquis® bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern 5 mg (in der Ausnahme 2.5mg). Die NOAK haben den Vorteil, dass kein INR (international normalized ratio) Monitoring erfolgen muss, weniger Nahrungsmittel Interaktionen bzw. INR-Entgleisungen stattfinden, dass diese effizienter wirken und weniger intrazerebrale Blutungen hervorrufen.

Die bereits im *Circulation* 2015 publizierte Basler Pilotstudie aus dem NOACISP-Register analysierte den längerfristigen *Outcome* (intrazerebrale Blutung) nach intravenöser / intraarterieller Thrombolyse mit Umstellung auf NOAK versus Vitamin K Antagonisten innerhalb 13h (*median time*). Die intrazerebralen Blutungen traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf, woraus man schließt, dass NOAK ein ausreichendes Sicherheitsprofil bei Schlaganfallpatienten zeigen.^[36] Bei lebensbedrohenden Blutungen können 50 Einheiten PPSB pro kg KG (Prothrombin- /Prokonvertin-/Stuart-Power-/antihämophiler Faktor B-Komplex, Beriplex®) als Antidot gegeben werden.

Einsatz der Thrombozytenaggregationshemmer

Ein Therapiebeginn mit ASS bei thrombolysierten Patienten ist nach dem Akutstadium zulässig. Die niederländische Studie^[37] zeigte ein erhöhtes Risiko für eine Blutung auf, sobald die Thrombolyse mit ASS innerhalb der ersten 24h kombiniert wird. Nach dieser Frist kann man ASS wieder beginnen. Ein pausiertes ASS ist ebenfalls erneut einzusetzen. Das Pausieren von ASS, insbesondere vor kleinen Eingriffen birgt in der Nutzen-Risiko Analyse ein zu hohes Risiko (40%)^[38] ^[39] für einen Schlaganfall und sollte daher vermieden werden.

Die Frage, welches der TAH in den ersten zwei Wochen nach dem Ereignis am besten ist, ist noch nicht geklärt. Es können ASS, Asasatin® (ASS + Dipyridamol) oder Clopidogrel eingesetzt werden. Bei Hochrisikopatienten(>4 Punkte im ABCD3-I Score) und auch nach einem Rezidiv unter ASS ist die Prophylaxe auf Clopidogrel^[40] bzw. bei den Kaukasiern auch auf die Kombination ASS + Dipyridamol^[41] ^[42] umzustellen. Die Guidelines der deutschen Fachgesellschaft für Neurologie schlagen (ohne nachgewiesene Evidenz)^[43] eine prophylaktische Therapie mit 100-300mg ASS (Ladedosis von 300mg ASS i.v., dann ASS 100mg täglich lebenslänglich) vor, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Bei einer Intoleranz auf ASS, kann auf Clopidogrel umgestellt werden.

Eine Metaanalyse im 2013 zeigt auf, dass ASS als Monotherapie gegenüber der Kombination ASS mit neuen TAH keinen Unterschied im *Outcome* zeigt. ^[44] Außer dem Clopidogrel und dem ASS in Kombination mit retardiertem Dipyridamol (Asasantin oder Aggrenox) sind die neuen TAH bislang nicht zur Sekundärprophylaxe zugelassen. Die Kombination von zwei TAH war erneut mit einem negativen *Outcome* mit zerebraler Blutung verbunden. In der PLATO Studie wird das Ticagrelor (Brilinta®)⁴⁵ mit dem ASS im *Outcome* verglichen. Das Cilostazol (Pletal®)^[46], ein TAH, das die Phosphodiesterase 3 hemmt, könnte eine mögliche Alternative in der Sekundärprophylaxe sein. Die randomisiert kontrollierte Studie SOCRATES wird dies nach Beendigung der Rekrutierung genauer aufzeigen.

„Workup“ bei unklarer Ursache

Eine Ursachenklärung beim Schlaganfall ist unverzichtbar. Ohne erklärbare Ursache für den akuten Schlaganfall bleibt die Frage offen, ob dies durch ein negatives Sampling oder ein schlechtes *Workup* bedingt ist. Die Mortalitätsrate innerhalb von 2 Jahren bei Schlaganfall unklarer Genese ~~ist~~ ergibt keine Korrelation mit der Einteilung gemäß der TOAST (Trial of Acute Stroke Treatment) Studie. ~~[47] nicht vom Subtypus des Schlaganfalls abhängig.~~

Hingegen wurde beschrieben, dass 3 mal mehr Patienten mit Verschlüssen der kleinen intraarteriellen Gefäße überleben als diejenigen mit kardioembolischer

Schlaganfallgenese.^[48] D.h. die Schlaganfall Patienten mit unklarer Ursache nach den ‚state of the art‘ Routineabklärungen sind am ehesten durch kardioembolische Ereignis gefährdet. Man schätzt, dass je nach Patientenregister in bis zu 40% aller Patienten in Abhängigkeit von der Behandlungsqualität der genaue Grund für den Schlaganfall nicht definitiv geklärt werden können. ^[49]

Die TOAST Studie klassifiziert die Schlaganfälle drei Untergruppen. Erstens die Patienten, die mehr als eine Ursache haben, die Patienten mit einem negativen oder schlechten *Workup* und drittens die Patienten mit nicht qualifizierenden Kriterien z.B. für eine Atherosklerose mit Stenosegrad unter 50%. Bei negativem *Workup* bzw. Sampling wird der Schlaganfall daher auch als ‚kryptogen‘ bezeichnet. Aus der klinischen Erfahrung können folgende Erklärungen für Schlaganfälle unklarer Genese vermutet werden. Erstens ein stummes oder paroxysmales VHF, zweitens ein PFO, drittens um eine Plaques des Aortenbogens oder zuletzt um einen echten verborgenen Schlaganfall ‚cryptogenic stroke‘.

Es existieren aktuell keine europäischen und amerikanischen Guidelines für die Diagnostik und Therapie des Schlaganfalls unklarer Genese „cryptogenic stroke“.

Erst nach tiefgründiger Ursachensuche kann wirklich von einem ‚Stroke Of Real Unknown Origin‘, oder ‚Real cryptogenic stroke‘ gesprochen werden.

Eine erneute Evaluation der möglichen Ursachen gemäß Tabelle 1 ist sicher angebracht. Die Bestimmung von Biomarkern wie dem BNP, dem NT-proBNP ^[50] und der D-Dimere^[51]. Eine Bestimmung dieser Marker soll in den ersten 24h und spätestens bei multiplen ischämischen Läsionen im MRI im korrektem *Workup* erfolgen. ^[52] ^[53] ^[54] ^[55]

Multiple ischämische Läsionen in mehreren Gefäßterritorien und erhöhte D-Dimere (>2.15 mcg/ml) könnten in diesen Fällen auf eine paraneoplastisches Syndrom (z.B. auf ein metastasierendes Adenokarzinom) hinweisen. Deshalb sollte ein Tumorscreening erfolgen.

Kommentiert [PS8]: das steht so im Abstract der TOAST Studie

Kommentiert [andreas.19]: was meinst du mit Subtyp, wenn die Ursache unklar ist?

Kommentiert [andreas.110R9]: OK

6.

Key messages: Sekundärprävention

- Das obstruktive Schlafapnoe Syndrom (OSAS) ist nun ein evidenter Risikofaktor für Schlaganfälle. Es sollte bei vorhandener Hypertonie und Diabetes in der Akutphase, aber ohne Zeitdruck auf OSAS gescreent und behandelt werden.
- Neben dem Nachweis eines Thrombus und dem Ischämiemuster ist die Detektion von Mikroembolien eine weitere Möglichkeit die Ursache des akuten Schlaganfalls in embolisch oder nicht-embolisch einzuteilen.
- Patienten mit Embolien mit unklarer Quelle werden empirisch mit ASS behandelt. In Zukunft könnte für die Langzeitbehandlung die Behandlung mit NOAK sich aufzeigen.
- Eine Bestimmung des BNP oder NT-proBNP, der D-Dimere soll bei unklarer Schlaganfallursache in den ersten 24h und spätestens bei multiplen ischämischen Läsionen im MRI im korrektem *Workup* erfolgen.

3 Multiple-Choice- Fragen: Sekundärprävention

1.

Beim ischämischen Schlaganfall mit kardioembolischer Ursache kann in der Akutphase NOAK gegeben werden
weil
ein INR > 1.6 ein Ausschlusskriterium für eine Thrombolyse ist.

2.

Ein erhöhtes D-Dimere < 2.15 mcg/ml bei multiplen ischämischen Läsionen benötigt ein Tumorscreening
weil
ein Schlaganfall eine paraneoplastische Erstmanifestation sein kann.

3. Evidente Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind:

- A Anämie
- B arterielle Hypertonie
- C Rauchen
- D Positive Air Pressure
- E Diabetes mellitus

3 Multiple-Choice- Antworten: Sekundärprävention

1. B
2. D
3. B, C, E

7. Korrespondenzadressen

Dr. med. Patrick Schur
Eggmattweg 7
CH-4312 Magden
Switzerland
Email: patrick.schur@ksbl.ch

Prof. Dr. med. Andreas Luft
Neurologische Klinik
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
Switzerland
Email: andreas.luft@usz.ch

8. Bibliografie

-
- ¹ Parti P. Carotid plaque morphology improves stroke risk prediction: usefulness of a new ultrasonographic score. *Cerebrovasc Dis* 2011;31(3):300-4.
 - ² Gage BF, van Walraven C et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110(16):2287-2292.
 - ³ Lip GY, Nieuwlaet R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-272.
 - ⁴ Olesen JB, Lip GY et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
 - ⁵ Merwick A, Albers GW et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD² score to identify patients at early risk of stroke after transient ischemic attack: a multicenter observational study. *Lancet Neurol*. 2010;9:1060–9.
 - ⁶ Purroy F, Jiménez Caballero PE et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(2):182-9.
 - ⁷ Huang YY, Shao B et al. Differential Lesion Patterns on T2-weighted Magnetic Resonance Imaging and Fluid-attenuated Inversion Recovery Sequences in Cryptogenic Stroke Patients with Patent Foramen Ovale. *J Stroke and Cerebrovasc Dis* 2014;23:1690-1695.

-
- ⁸ Compter A, van der Worp H et al. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomized open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 606–14.
- ⁹ Ueno Y, Kimura K et al. Mobile Aortic Plaques Are a Cause of Multiple Brain Infarcts Seen on Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke* 2007;38:2470–2476.
- ¹⁰ Sztajzel R. Ultrasound assessment of carotid plaques over time. *SANP* 2012; 163(1):32–6.
- ¹¹ Madani A, Beletsky V et al. High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. *Neurology* 2011;77(8):744–50.
- ¹² Idicula TT, Halvor Naess H et al. Microemboli-monitoring during the acute phase of ischemic stroke: Is it worth the time? *BMC Neurology* 2010, 10:79.
- ¹³ Eckman MH, Singer DE et al. Moving the tipping point: the decision to anticoagulate patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):14–21.
- ¹⁴ Mancia G, Fagard R et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
- ¹⁵ Kernan WN, Ovbiagele B et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160–2236.
- ¹⁶ Kent DM, Ruthazer R et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81:619–625.
- ¹⁷ Bonati LH, Dobson J et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010; 376:1062–1073.
- ¹⁸ Bangalore S, Kumar S et al. Carotid artery stenting vs carotid endarterectomy: meta-analysis and diversity-adjusted trial sequential analysis of randomized trials. *Arch Neurol* 2011;68:172–184.
- ¹⁹ Campbell CL, Smyth S et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Jama* 2007;297:2018–2024.
- ²⁰ Di Tullio MR, Russo C et al. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation* 2009, 119 (17):2376–82.
- ²¹ Hart RG, Hans-Christoph Diener HC et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38.
- ²² AVERT Trial Collaboration group, Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, Thrift AG, Ellery F, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):46–55
- ²³ Marin O. Risk factors for stroke. *Lancet* 2010;376:112–23.
- ²⁴ Liu L, Wang Z et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009;32:1032–1040.
- ²⁵ PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
- ²⁶ Sherzai A, Heim LT et al. Stroke, food groups, and dietary patterns: a systematic review. *Nutr Rev*. 2012 Aug;70(8):423–35.
- ²⁷ Loke YK, Brown JW et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:720–728.
- ²⁸ Mohsenin V. Portable monitoring for obstructive sleep apnea: the horse is out of the barn-avoiding pitfalls. *Am J Med*. 2012;126:e1–e3.
- ²⁹ Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*. 2009;122:1122–1127.

- ³⁰ Bravata DM, Concato J, Fried T, et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. *Sleep*. 2011;34:1271-1277.
- ³¹ Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke. A randomized feasibility study. *Stroke*. 2012;43:1137-1139.
- ³² Chollet F, Tardy J. Fluoxetine for motor recovery after acute ischemic stroke (FLAME): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 123–30.
- ³³ Majeed A, Kim YK et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2860-2866.
- ³⁴ Briceno DF, Spinetto PV. Left Atrial Appendage Occlusion Device and Novel Oral Anticoagulants versus Warfarin for Stroke Prevention in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Control Trials. *Circulation* 2015.
- ³⁵ Grotta JC, Hacke W. Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials. *Stroke* 2015;46:1447-1452.
- ³⁶ Seiffge DJ, Van Hooff RJ et al. Recanalization Therapies in Acute Ischemic Stroke Patients: Impact of Prior Treatment with Novel Oral Anticoagulants on Bleeding Complications and Outcome – A Pilot Study. *Circulation* 2015; DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.115.015484
- ³⁷ Zinkstok SM, Roos YB, ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):731-7.
- ³⁸ Maulaz AB, Bezerra DC et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62:1217-1220.
- ³⁹ Garcia Rodriguez LA, Cea Soriano L et al. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. *Neurology* 2011;76:740-746.
- ⁴⁰ Weber R, Weimar C et al. Risk of recurrent stroke in patients with silent brain infarction in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) imaging substudy. *Stroke*. 2012 Feb;43(2):350-5.
- ⁴¹ Diener HC, Cunha L et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
- ⁴² Halkes PH, van Gijn J et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665-1673.
- ⁴³ Dieer HC, Aichner F et al. Primär-und Sekundärprophylaxe der zerebralen Ischämie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, New York: Thieme; 2008;261-287.
- ⁴⁴ Malloy RJ, Kanaan AO. Evaluation of Antiplatelet Agents for Secondary Prevention of Stroke Using Mixed Treatment Comparison Meta-analysis. *Clin Ther*. 2013;35:1490–1500.
- ⁴⁵ Mahaffey KW, Wojdyla DM et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124(5):544–554.
- ⁴⁶ Shinohara Y, Katayama Y et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959-968.
- ⁴⁷ Adams HP, Bendixen BH et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993;24:35–41.
- ⁴⁸ Kolominsky-Rabas PL, Weber M et al. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria. *Stroke* 2001;32:2735-2740.
- ⁴⁹ Sacco RL, Ellenberg JH et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989;25:382–390.
- ⁵⁰ Fonseca AC, Brito D et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients.

⁵¹ Kim SJ, Park JH et al. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke. *PLOS ONE* 2012;7:e44959.

⁵² Taccone FS, Jeanette SM et al. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:169-174.

⁵³ Uemura J, Kimura K et al. Acute stroke patients have occult malignancy more often than expected. *Eur Neurol* 2010;64:140-144. *International Journal of Stroke* 2014; 9, 419–425.

⁵⁴ Farge D, Deboudeau P et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56-70.

⁵⁵ Aki EA, Kahale L et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD006650.